

Презентация на тему «Профилактика и лечение Болезни Альцгеймера»

Подготовил студент 433 группы лечебного факультета
ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова

Лебедев Павел

Направления лечения БА

1. Заместительная терапия, направленная на компенсацию нейротрансмиттерного дефицита:

Холинергическая терапия:

-ингибиторы АХЭ (ипидакрин, ривастигмин, галантамин, донепезил)

Глутаматергическая терапия:

-мемантин

Направления лечения БА

2. Нейропротективная терапия:

- ноотропы

- сосудистые препараты (Ницерголин)

- нейротрофические препараты

- церебролизин

- антиоксиданты (Витамин Е – нет достоверных сведений об эффективности)

Направления лечения БА

3) Антиамилоидная терапия:

Повторная иммунизация трансгенных мышей с помощью сыворотки, содержащей beta-амилоид. Либо пассивная иммунизация к beta-амилоиду.

4) Противовоспалительная терапия:

-НПВС

5) Заместительная гормональная терапия:

-эстрогеновые препараты

Направления лечения БА

6) Психофармакологическая терапия:

- Нейролептики
- В-адреноблокаторы
- Бензодиазепины
- Седативные средства

Принимать опасно, так как
вероятно
развитие амнестической
спутанности

При агрессивности – тиоридазин + ингибиторы обратного захвата серотонина

Применение атипичных нейролептиков предпочтительнее

7) Когнитивный тренинг

Лечение ранней и умеренной деменции при БА

Ранняя диагностика и начало лечения позволят долгое время поддерживать уровень когнитивных функций пациента!

1. Ингибиторы холинэстеразы.

На ранних стадиях болезни в развитии БА играет значительную роль нарушения в холинэргической системе, которая участвует в передаче информации в гиппокампе и новой коре.

Доказана эффективность следующих препаратов:

- Донепезил
- Ривастигмин
- Галантамин

Galantamine and behavior in Alzheimer disease: analysis of four trials. Kavanagh S; Gaudig M; Van Baelen B; Adami M; Delgado A; Guzman C; Jedenius E; Schäuble B. Acta Neurol Scand. 2011; 124(5):302-8

Ингибиторы холинэстеразы

- Препараты не влияют на процесс прогрессирующей гибели холинэргических нейронов, но уменьшают проявления когнитивного дефицита в повседневной жизни пациентов.
- Также снижают выраженность таких симптомов, как тревожность, волнение, асоциальное поведение
- Применение ингибиторов холинэстеразы может сопровождаться такими побочными эффектами, как тошнота, рвота, диарея, головокружение
- Для снижения вероятности развития побочных эффектов рекомендуется применение ТТС.

Ингибиторы холинэстеразы

- Также могут спровоцировать брадикардию, синкопальные состояния.
- Существуют данные, показывающие, что резкая отмена препаратов данной группы может привести к ухудшению когнитивных функций.
- Ингибиторы холинэстеразы не стоит комбинировать друг с другом, так как это, как минимум, не приводит к лучшему результату лечения.
- Нередко пациентам с БА приходится принимать и антихолинергические препараты (дифенгидрамин, трициклические антидепрессанты), которые усугубляют когнитивные нарушения.
- Было установлено, что качество терапевтического ответа определяется в значительной степени особенностями генотипа ApoE. Так, показано, что больные — носители генотипа ApoE4 реагируют на терапию ингибиторами ацетилхолинэстеразы значительно хуже, нежели пациенты без эpsilon 4 аллеля в генотипе ApoE.

Лечение ранней и умеренной деменции при БА

2. Умственная деятельность для поддержания когнитивных функций.

-многие эксперты считают, что решение кроссвордов, головоломок может помочь отсрочить начало клинических проявлений деменции

-нет данных, указывающих на эффективность этих мер для замедления развития Болезни Альцгеймера

- Умственные упражнения должны быть интересны пациенту, не вызывать раздражения. Необходимо участие в занятиях пациента, коррекция совершаемых им ошибок.

Лечение умеренной и тяжелой деменции при БА

- Неконкурентный антагонист глутаматных N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов мемантин – препарат выбора на поздних стадиях БА.
- Блокада NMDA-рецепторов, как полагают, замедляет накопление внутриклеточного кальция, чем снижает темпы нейродегенеративного процесса.
- может быть комбинирован с ингибиторами холинэстеразы.
- Комбинация мемантина с донепезилом явно эффективнее действует при умеренной и тяжелой деменции, но бесполезна при ранней.
- Наиболее частые побочные эффекты мемантина: головокружение и головная боль.
- При тяжелой деменции также эффективно применение ривастигмина в виде ТТС (13.3 мг/24 часа)

Leclaire J, Beauchemin C, Legault M, Bineau S. Economic evaluation of the impact of memantine on time to nursing home admission in the treatment of Alzheimer disease. Can J Psychiatry. 2011 Oct. 56(10):596-604.

Медикаментозная терапия БА

Таблица. Медикаментозная терапия БА			
Группы лекарственных средств	Препараты	Дозировка	
		начальная	максимальная
Ингибиторы холинэстеразы	Ривастигмин	3 мг/сут*	12 мг/сут*
	Экселон-пластырь	4,6 мг/сут+	9,5 мг/сут+
	Галантамин	8 мг/сут*	16-24 мг/сут*
	Донепезил	5 мг/сут	10 мг/сут
	Ипидакрин	20 мг/сут	60-80 мг/сут*
Глутаматергические средства (антагонисты NMDA-рецепторов)	Мемантин	5 мг/сут	20 мг/сут+*
Нейротрофические средства	Церебролизин	5 мл + 100 мл физ. р-ра в/в капельно	30 мл + 100 мл физ. р-ра в/в капельно
Нейропротекторы	Холина альфосцерат	1200 мг**	1200 мг**
	Ацетил-L-карнитин	500 мг	1500 мг**
Вазоактивные средства	Ницерголин	10 мг	30 мг**
	Кавинтон	10 мг	30 мг**

Примечания: + – в один приём; * – в два приёма; ** – в три приёма.

Медикаментозная терапия БА

- На основе полученных в последнее десятилетие доказательств вовлечения в патогенез первичных нейродегенеративных заболеваний, и в первую очередь – БА, дефицита нейротрофических ростовых факторов (НРФ) разработана нейротрофическая стратегия терапии.
- Открытие нейротрофических эффектов Церебролизина, сходных с активностью NGF, вызвало новый интерес к этому препарату. Церебролизин способен редуцировать процесс аномального амилоидогенеза, препятствовать активации клеток нейроглии и продукции воспалительных цитокинов, тормозить процесс нейроапоптоза, стимулировать производство стволовых клеток – предшественников нейронов, а также рост дендритов и формирование синапсов и таким образом препятствовать реализации различных патогенетических механизмов, ведущих к нейродегенерации и нейрональной гибели при БА.
- Достоверные симптоматические эффекты курсовой терапии Церебролизином при лечении БА, так же как и безопасность его применения в высоких суточных дозах (20–30 мл в 100 мл физиологического раствора хлорида натрия по 20 в/в инфузий на курс), к настоящему времени доказана в ряде клинических плацебо-контролируемых исследований.
- Применение Церебролизина не рекомендуется при наличии судорожной активности, психотических расстройств, а также на стадии тяжелой деменции.

Рекомендации по терапии БА

Схема терапии при пресенильной БА с моторными дисфункциями



**Исключение: пресенильная БА с моторными дисфункциями*



Лечение вторичных симптомов

1. Поведенческая психотерапия

- занятия с пациентами по специальным психотерапевтическим программам

- Психообразовательные программы для родственников и опекунов пациентов с БА

- применение фармакологического вмешательства для борьбы с тревожностью, бредом, галлюцинациями, эпизодами гнева или агрессии

Rotrou J, Cantegreil I, Faucounau V, et al. Do patients diagnosed with Alzheimer's disease benefit from a psycho-educational programme for family caregivers? A randomised controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Aug. 26(8):833-42

Поведенческая психотерапия

Проверялась эффективность разных видов физического и психологического воздействия на пациентов с БА с целью лечения таких симптомов, как тревожность, агрессия, возбуждение, страх.

Оказалось, что:

- Светотерапия не принесла значительного клинического результата
- Ароматерапия (маслом мелиссы) также оказалась нерезультативна
- Бесконтактный массаж, проводившийся ежедневно по 30-40 минут в течение 5 дней, не уменьшил выраженность вторичных симптомов
- Психологические тренинги с участием опекунов также не дали больших результатов
- Наиболее успешным себя показала методика музыкотерапии. Испытуемым подбирали индивидуальный набор композиций, который проигрывался в течение 30 минут 3 раза в неделю 6 недель. Повышенная возбудимость, тревожность исчезали приблизительно на месяц после такого курса. В ходе сеанса поощрялось активное участие пациента в форме пения, танца, игры на музыкальном инструменте.

Лечение вторичных симптомов

2. Нейролептики

- В 2008 году галоперидол, прохлорперазин, тиоридазин, хлорпромазин были включены в список нежелательных препаратов у пациентов с БА старшего возраста, так как их применение было связано с увеличением риска смерти от инсульта по сравнению с группами принимавшими плацебо.
- Отмена галоперидола приводит к рецидиву психоза у больных с БА в ближайшее время
- Клинические исследования эффективности терапевтического вмешательства при болезни Альцгеймера показали, что применение таких препаратов, как оланзапин, кветиапин, рисперидон ведут к ухудшению когнитивных функций
- Следовательно, рекомендуется применять нейролептики в насколько возможно минимальных дозах, по возможности избегать их назначения особенно пожилым пациентам.

Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances. US Food and

Drug Administration Website. Available at

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm053171.htm>.

Accessed: August 11, 2009.

Лечение вторичных симптомов

3. Антидепрессанты

- У 30% пациентов с БА выражена депрессия
- Терапия депрессии поможет в некоторой степени сгладить и когнитивный дефицит
- При умеренной деменции рекомендуется назначать циталопрам. Однако препарат увеличивает длительность QT-интервала, поэтому максимальная доза – 40 мг в сутки.
- По данным исследований применение сертралина, флуоксетина, миртазапина не приводит к значимому положительному эффекту, связано с увеличением риска развития побочных эффектов.
- Показано, что вспышки гнева и агрессивное поведение хорошо лечатся вальпроевой кислотой. Однако дальнейшие испытания показали слабую эффективность по сравнению с традиционными препаратами.

Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. Br J Psychiatry. 1990 Dec. 157:894-901

Подавление воспалительных процессов в мозге

- У пациентов с БА разворачиваются интенсивные воспалительные процессы в мозге.
- Эпидемиологические данные утверждают, что длительная противовоспалительная терапия уменьшает риск развития болезни Альцгеймера
- Однако специальные исследования этого вопроса не выявили эффективности НПВС для снижения прогрессии БА у пожилых людей.

Breitner JC, Haneuse S, Walker R, Dublin S, Crane PK, Gray SL, et al. Risk of dementia and AD with prior exposure to NSAIDs in an elderly community-based cohort. *Neurology*. Jun 2 2009. 72(22):1899-1905.

Роль диеты и образа жизни

- Нет специальных диетических рекомендаций при БА
- У пациентов с БА сильно снижен захват глюкозы клетками головного мозга
- Каприловый триглицерид (Аксона) применяется в качестве пищевой добавки, которая метаболизируется с образованием кетоновых тел, и мозг может использовать эти кетоновые тела, когда утилизация глюкозы нарушена
- Персональное изменение образа жизни, учитывающее метаболический дефицит, выявленный при лабораторном исследовании, влияет на пластичность мозга и корригирует нарушения памяти
- Конкретные меры подбираются специально для каждого человека.
- В опыте все они включали уменьшение в рационе простых углеводов, повышение содержания овощей, фруктов, рыбы, и соблюдение строгого режима приёма пищи, чередующегося с периодами голодания. Все рекомендации также включали программу упражнений, основанную на техниках борьбы со стрессом, и использование различных пищевых добавок в ежедневном рационе, таких как витамин Д3, рыбий жир, коэнзим Q10, мелатонин, метилкобаламин. Пациенткам было рекомендовано возобновить ранее прекращенную гормональную заместительную терапию, если это возможно.

Роль физической активности

- Обычная физическая активность или упражнения могут замедлить течение БА
- Активность каждого пациента должна быть индивидуальна. Пациент должен находиться в безопасной и знакомой обстановке
- Рекомендуется программа кардио-тренировок, а также курсы дыхательной гимнастики.
- Следует придерживаться определённого режима дня
- Пациенты нуждаются в контакте с окружающей природой. Врач должен поощрять участие пациента в деятельности которая может вызвать интерес и стимулировать когнитивные функции, но не вызвать стресс. Круг таких мероприятий может быть очень широк, в том числе посещение музеев, парков, ресторанов.



Профилактика БА

- По данным эпидемиологических исследований здоровый образ жизни уменьшает вероятность развития БА
- Французские исследования более чем 8000 человек без деменции в возрасте 65 и более лет обнаружили, что употребление фруктов, овощей, жиров, богатых омега-3 жирными кислотами, уменьшают риск деменции и БА, особенно у АПОЕ-Е4 негативных пациентов
- Средиземноморская диета уменьшает риск развития БА
- Германские исследования 50 здоровых, пожилых пациентов обнаружили, что 3 месяца низкокалорийной диеты приводят к значительному увеличению словесной памяти, которое коррелирует с уменьшением в плазме уровня инсулина и СРБ. Выявлено, что чем лучше испытуемый соблюдал диету, тем эффективнее был результат.
- Лёгкое и умеренное употребление алкоголя также уменьшало риск развития БА. Напротив, Финские исследования показали, что совсем не пьющие, и алкоголики имеют повышенный риск развития БА



Экспериментальные методы лечения

1. Антиамилоидная терапия

- вакцинацию некоторыми видами амилоида
- введение моноклональных антител к амилоиду
- введение внутривенно иммуноглобулинов, которые могут содержать амилоид-связывающие антитела
- применение селективных агентов, уменьшающих уровень амилоида
- хелатирующие агенты для предотвращения полимеризации амилоида
- ингибиторы бета-секретазы для предотвращения образования А-бета-амилоидных фрагментов

Однако! Ни одна из 3 фаз исследований антиамилоидной терапии не показала удовлетворительного сочетания пользы от терапии и побочных эффектов.

Растёт понимание, что tau-белок играет центральную роль в патогенезе БА, и что именно этот белок должен быть мишенью терапевтического воздействия.

Исследования продолжаются с агентами, которые могут предотвратить или уменьшить избыточное фосфорилирование tau-белка, посредством чего уменьшить образование нейрофибриллярных клубков.

Антиамилоидная терапия

В качестве мишеней антиамилоидной терапии может выступать, в частности, фермент, способствующий расщеплению предшественника A –beta-амилоида.

Препараты получили название BACE-1 ингибиторы.

Однако исследования на животных выявили, что данный фермент участвует в миелинизации нервных волокон, работе ионных каналов, развитии астроглии. Поэтому возможный масштаб токсичности некоторых препаратов из этой группы не позволяет проводить их испытания на людях.

Антиамилоидная терапия

- Клинические испытания активной вакцинации против белка амилоида у пациентов с ранней и умеренной формой деменции при БА закончились развитием менингоэнцефалита у 6% испытуемых.
- Дальнейшие исследования будут направлены на конструирование более специфичного эпитопа для создания вакцины

Экспериментальные методы лечения

2. Терапия, направленная на поглощение свободных радикалов

Нет исследований, подтверждающих эффективность этого метода для уменьшения когнитивных нарушений.

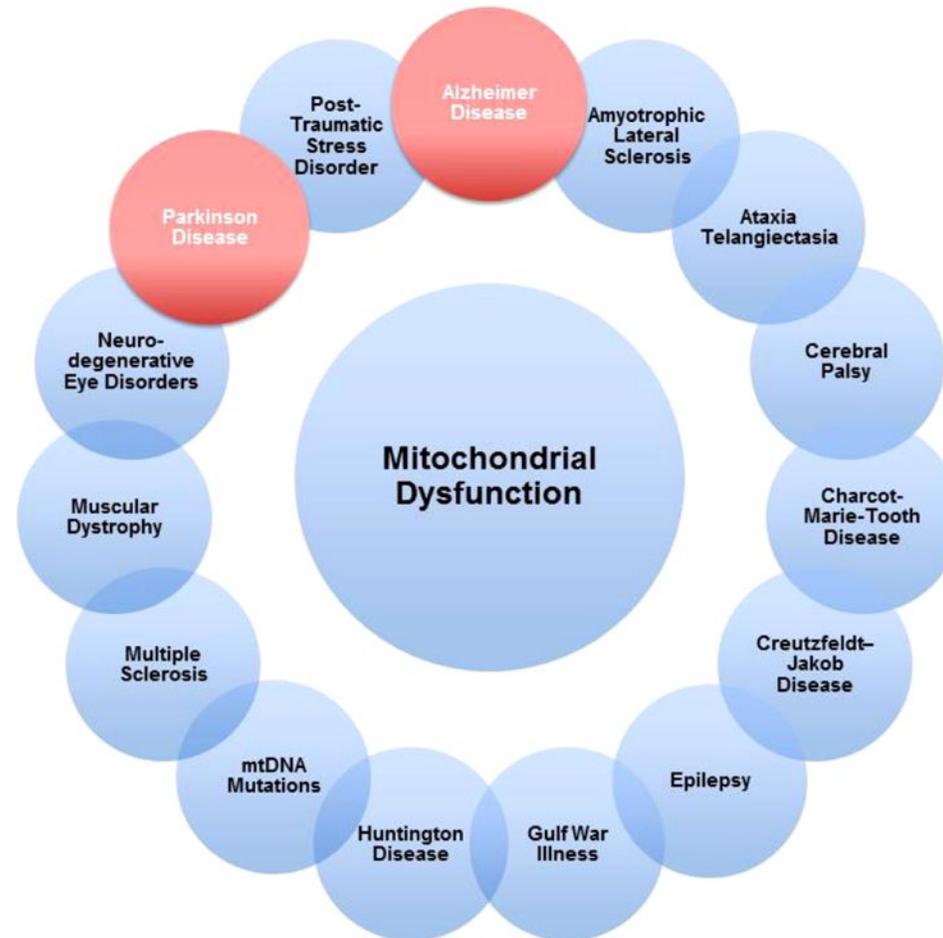
3. Борьба с оксидативным стрессом

В Объединённом исследовательском центре БА выяснили, что высокие дозы витамина Е (2000 единиц ежедневно альфа-токоферола) в течение 2 лет снижают темпы развития БА у пациентов с умеренной деменцией.

В ходе исследования, пациентам рандомизировано назначали терапию только витамином Е, комбинацию витамина Е и мемантина, или плацебо. В среднем в течение 2.27 лет, пациенты, которых лечили только витамином Е, продемонстрировали замедление в клиническом развитии болезни на 19% по сравнению с плацебо.

Другие исследования, однако, показали, что применение витамина Е может увеличить риск развития сердечно-сосудистых происшествий. Поэтому, применение витамина Е в настоящее время так и не рекомендовано.

Борьба с оксидативным стрессом

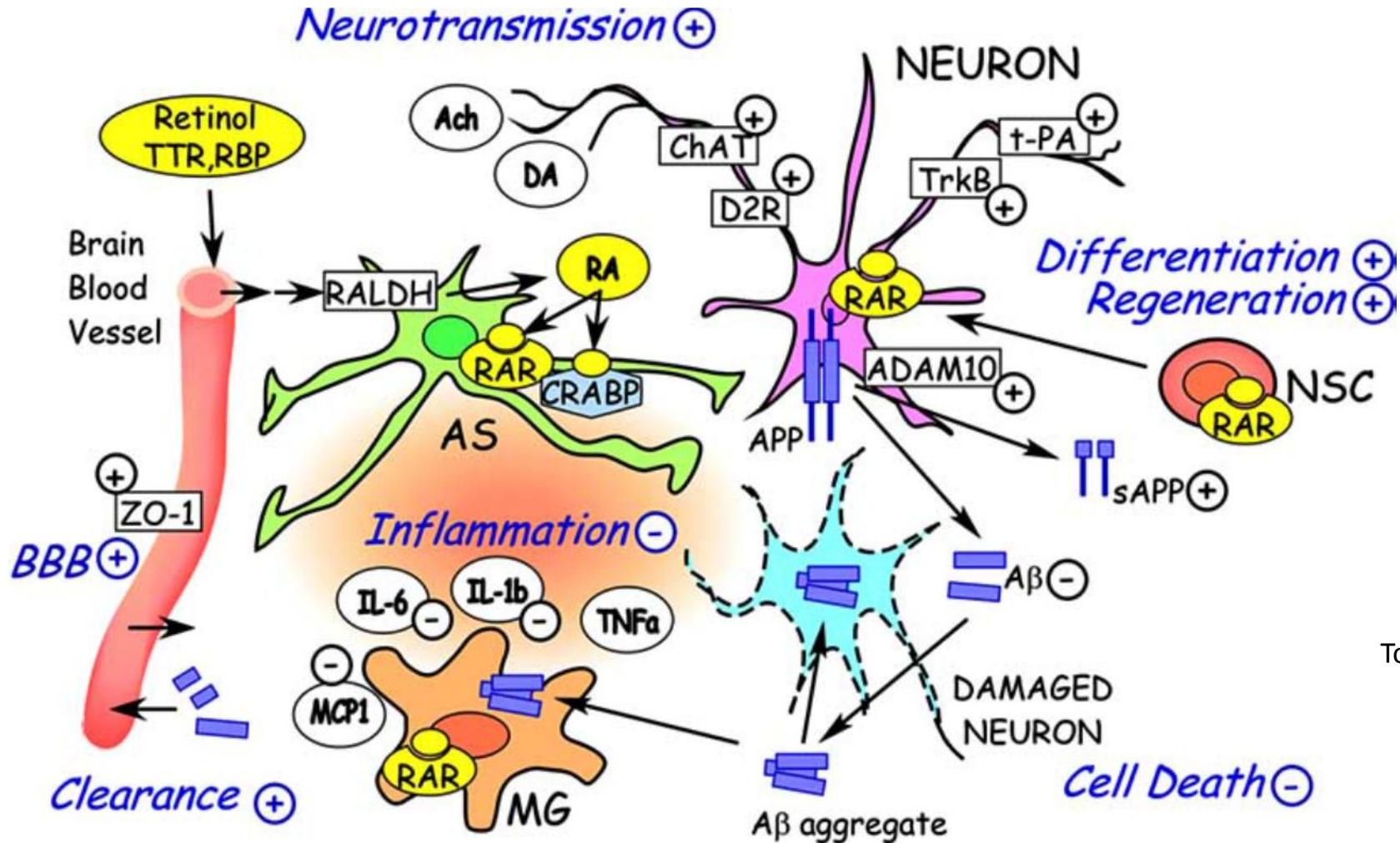


Борьба с оксидативным стрессом

- Поэтому предлагается использовать новый тип препаратов для увеличения межсинаптической пластичности и устойчивости митохондриальных систем.
- Carnitinoid antioxidant-histone deacetylase inhibitors (HDACi) - ингибиторы деацетилазы антиоксидантного гистона (синтетические карнитиновые эфиры).
- Метод представляет собой вариант эпигенетического вмешательства.

Борьба с оксидативным стрессом

Также исследуется возможность использования производных ретиноевой кислоты для подавления воспалительных процессов и оксидативного стресса.



Towards Retinoid Therapy for Alzheimer's Disease. K. Shudo^{1,*}, H. Fukasawa², M. Nakagomi¹ and N. Yamagata¹. Current Alzheimer Research, 2009, 6, 302-311

Экспериментальные методы лечения

4. Эстрогеновая терапия

В настоящее время не удалось установить, чтобы у женщин, находящихся на эстрогеновой терапии, заболевание прогрессировало медленнее, или симптомы были выражены менее ярко. Более того, рандомизированные клинические испытания эстрогеновой терапии у женщин с нормальным когнитивным статусом в возрасте 65 лет, и у женщин постарше первой степени родства с больными БА показало, что эстрогеновая терапия может даже увеличить риск инсульта или деменции. Сможет ли эстрогеновая терапия снизить риск развития болезни, если начата ранее 65 лет, неизвестно.

Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA. 2003 May 28. 289(20):2651-62.

Экспериментальные методы лечения

5. Антиатерогенная терапия

Повышенный уровень холестерина является фактором риска БА, и эпидемические данные предполагают, что применение статинов может снизить этот риск. Однако, испытания симвастатина у пациентов с мягкой или умеренной формой БА и нормальным уровнем липидов показали, что хотя терапия симвастатином уменьшает уровень липидов, она не уменьшает скорость развития симптомов БА.

Sano M, Bell KL, Galasko D, Galvin JE, Thomas RG, van Dyck CH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology*. 2011 Aug 9. 77(6):556-63

Экспериментальные методы лечения

6. Терапия стволовыми клетками

Данный метод после проведенных опытов на животных кажется довольно перспективным методом.

Смысл в том, чтобы заменить погибшие нейроны или глиальные клетки новообразованными.

Выделяют следующие популяции стволовых клеток:

-NSC's – нейрональные стволовые клетки. Обнаружены в малом количестве в мозге млекопитающих и человека. Задача в том, чтобы реактивировать их деление с помощью факторов роста, эпигенетических манипуляций. Они с наименьшей вероятностью индуцируют появление опухоли или развитие иммунного ответа. В опытах из них удавалось получить холинэргические нейроны.

-MSC's – мезенхимальные стволовые клетки. Также обнаружены в организме в ограниченном количестве. Можно получить из пуповинной крови, костного мозга. Способны дать начало небольшому количеству линий нейронов, в том числе холинэргических.

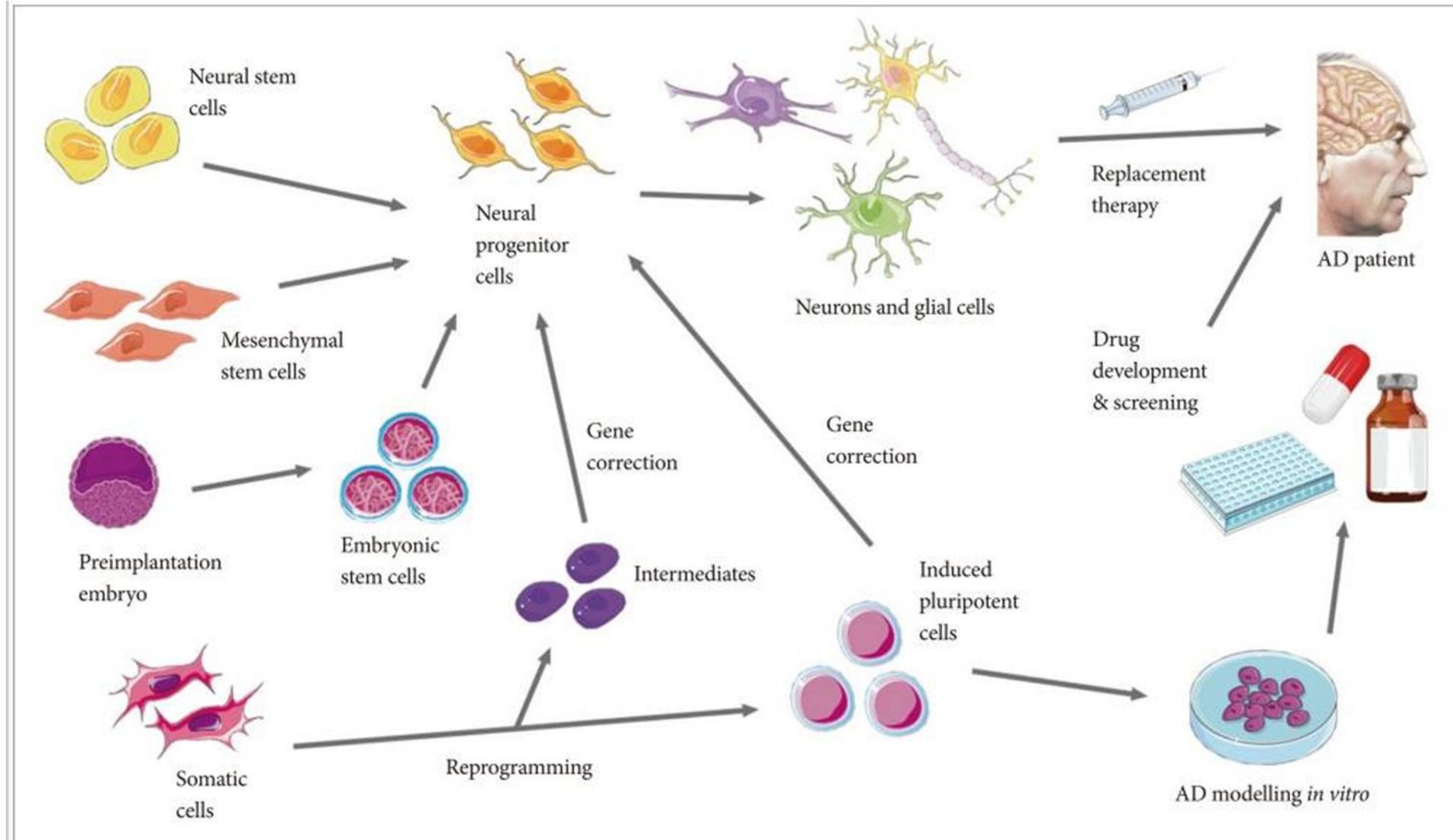
-ESC's – эмбриональные стволовые клетки. Способны дать начало линиям допаминэргических, мотонейронов, астроглиальным клеткам. Также малоиммуногенны, мало туморогенны.

-iPSC's – индуцированные плюрипотентные стволовые клетки. Наиболее интригующий метод. Техника заключается в получении плюрипотентных клеток из зрелых фибробластов. В ходе опытов чаще всего вызывали иммунный ответ у реципиента.

Stem Cell Therapy: A Prospective Treatment for Alzheimer's Disease.

Ji Han Lee, IlHoan.Psychiatry Investig. 2016 Nov; 13(6): 583–589.

Терапия стволовыми клетками



Спасибо за
внимание!